

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-194202

(43)Date of publication of application : 03.08.1993

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 31/135
A61K 31/135
A61K 31/135

(21)Application number : 03-006992

(71)Applicant : LTS LOHMANN THERAPIE SYST
GMBH & CO KG

(22)Date of filing : 24.01.1991

(72)Inventor : HOFFMANN HANS-RAINER DR
HORSTMANN MICHAEL DR

(30)Priority

Priority number : 90 4002281 Priority date : 26.01.1990 Priority country : DE

(54) MEDICAL SYSTEM HAVING TULOBUTEROL AS ACTIVE SUBSTANCE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a percutaneous medical system for treating asthma, simply producible and handleable, capable of avoiding loss of active substance and safely dosing an active substance in the best release ratio and tolerance.

CONSTITUTION: This percutaneous medical system comprises tulobuterol or its pharmacologically permissible salt as an active ingredient and is composed of a backing layer substantially impermeable to the active ingredient and at least one matrix layer containing the active ingredient. The matrix layer is constituted of at least one styrene-1,3-diene-styrene block copolymer. A method for producing the system is provided.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.06.1993

[Date of sending the examiner's decision of
rejection][Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2633089

[Date of registration] 25.04.1997

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-194202

(43) 公開日 平成5年(1993)8月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 4 1	7038-4C		
	3 3 3	7038-4C		
31/135	A B F	8413-4C		
	A C D	8413-4C		
	A D A	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数15(全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平3-6992	(71) 出願人	591015186 エル テー エス ローマン テラピー・ システーメー、エム、ペー、ハー ウン ト コンパニー カー、ゲー ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴィート 12、イルリッヒエル シュトラーセ 55
(22) 出願日	平成3年(1991)1月24日	(72) 発明者	ハンス・ライナー ホップマン ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴィート 22、ブルクホップ シュトラーセ 123
(31) 優先権主張番号	P 4 0 0 2 2 8 1 - 1	(72) 発明者	ミカエル ホルストマン ドイツ連邦共和国、5450 ノイヴィート 1、ダイヒ シュトラーセ 9
(32) 優先日	1990年1月26日	(74) 代理人	弁理士 佐々木 宗治 (外3名)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

(54) 【発明の名称】 活性物質としてチュロブテロールを有する医療システム

(57) 【要約】

【目的】 簡単な製造と取扱いが可能で、活性物質のロスを回避し、最良の放出割合とトレランスで活性物質の安全なドーセージを可能とする喘息治療用の皮膚経由医療システムを提供する。

【構成】 活性物質としてチュロブテロールまたはその医薬的に受入れ可能の塩の一種を有する皮膚経由医療システムであって、事実上活性物質の不透過なバッキング層と活性物質を含有する少なくとも1層のマトリックス層とを有し、前記マトリックス層は少なくとも1種のスチレン-1、3-ジエン-1スチレンブロックコポリマを有する。皮膚経由医療システム及びその製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性物質としてチュロブテロールまたはその医薬的に受入れ可能な塩の一種を有し、活性物質の事实上不透過なパッキング層と、活性物質を含有する少なくとも一つのマトリックス層とを有する皮膚経由医療システムであって、この皮膚経由医療システム中のマトリックス層が少なくとも一種のスチレン-1、3-ジエンースチレンブロックコポリマを有する皮膚経由医療システム。

【請求項2】 スチレン-1、3-ジエンースチレンブロックコポリマがスチレン-ブタジエンースチレンまたはスチレン-イソブレンースチレンブロックコポリマである請求項1記載の皮膚経由医療システム。

【請求項3】 マトリックス層は自己接着性である請求項1記載の皮膚経由医療システム。

【請求項4】 活性物質含有マトリックス層が非自己接着性であり、活性物質を有しない別の接着層が存在する請求項1記載の皮膚経由医療システム。

【請求項5】 若干数の活性物質含有層が存在する請求項1ないし4記載の皮膚経由医療システム。

【請求項6】 若干数の活性物質含有層の場合、活性物質濃度は皮膚に向かって層ごとに低下している請求項5記載の皮膚経由医療システム。

【請求項7】 活性物質を含有しない少なくとも一つの層が少なくとも一つの活性物質含有層に加えて存在する請求項1ないし3記載の皮膚経由医療システム。

【請求項8】 活性物質が完全な溶解によってマトリックス内に一様に分散されている請求項1ないし4記載の皮膚経由医療システム。

【請求項9】 活性物質が微細に分割されたまたはマイクロカプセルとして懸濁物としてマトリックス中に存在する請求項1ないし4記載の皮膚経由医療システム。

【請求項10】 マトリックス層はポリマと樹脂と更に所望によりソフナとを有する請求項1記載の皮膚経由医療システム。

【請求項11】 活性物質を含有するマトリックス層の成分は、必要に応じて、適当な溶媒中への溶解によって一様化され、混合物は活性物質不透過のパッキング層に施され、溶媒はその後除去される請求項1ないし10記載の皮膚経由医療システムの製造方法。

【請求項12】 所望に応じて溶媒を含むマトリックス層組成物は接着排除保護または中間層に施される請求項1記載の方法。

【請求項13】 1または複数の自己接着マトリックス層は最初パッキング層として使用される接着排除フォイルから最終パッキング層に好ましくは積層コテイングによって移転される請求項11および12記載の方法。

【請求項14】 マトリックス層の成分と活性物質とは加熱することによって溶媒を使用することなしに一様に相互に混合される請求項1記載の方法。

【請求項15】 マトリックス層の一様混合物はスプレッドまたはエクストルーデイングによってパッキング層に施される請求項11ないし14記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】 本発明は活性物質チュロブテロール (t u l o b u t e r o l) を有する気管支喘息処置用の活性物質含有の皮膚用の膏薬に関し、更に前記の皮膚用の膏薬の製造方法にも関する。事実上活性物質を透過しないパッキング層と、活性物質を含有する感圧接着マトリックス層とから成る本発明の実施例は少なくとも一種のスチレン-1、3-ジエンースチレンブロックコポリマを有する。ホットメルト塗布方法による活性物質含有接着層の製造は特に好ましい製造方法として記載されている。

【0002】

【従来技術】 皮膚経由医療システム (TTS、以下TTSと記す) は皮膚に投与されるべき自己接着性医療調剤で、確固とした応用分野があり、また、時間及び量に関して制御された要領で人または動物の身体に医薬を放出する。この種のシステムは例えば、Y. W. Chen, Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 589-651 (1987) に記載されており、数年来医療に成功を収めている。

【0003】 既に実用されている従来からの医療システムの形式は：

- a) 不透過性のパッキング層と医薬リザーバ、感圧接着剤、および制御ユニットとして同時に作用する第2層とを有する構造、
- b) 空間に分離したパッキング層、医薬リザーバ、制御ユニット、および接着層の構成、
- c) パッキング層と多層の形に配列された活性物質含有マトリックスとを有し、活性物質濃度は皮膚に向かって層ごとに低くなっている構造、
- d) パッキング層とマトリックスとの構成で、放出はマトリックスの中に分散され、活性物質を含有するマイクロカプセルによって制御されるもの。

【0004】 従来の投与方式と比較すると、この方式の医療工程は、活性物質が例えばタブレットを取る場合のように身体に塊として投与されるのではなく、連続的に投与されることである。

【0005】 これによって、一方においては医薬の作用の持続時間が延長され、他面、不必要的血中レベルピークの回避によって副作用が事実上防止される。

【0006】 特に、気管支喘息が慢性の病気であるとき、永久的な医療保護を得られることは特別な長所である。

【0007】 喘息治療用に適する活性物質はピーターアドレネルジックス (テルブタリン、サルブタモール) (beta-adrenergics (terbuta

line, salbutamol)) 、ブロンコースパスモリティクス (テオフィリン、エトフィリン) (bronco-spasmolytics (theophylline, ethophylline)) 、マストセルスタビライザ (クロモグリシン酸、ケトティフェン) (mast cell stabilizers (chromoglycic acid, ketotifen)) 、パラシンパトリックス (イパラトロピウムブロマイド) (parasympatholytics (iparatriptium bromide)) 、およびコルチコステロイド (ベタメタソン、ベクロメタソン) (corticosteroids (betamethasone, beclometasone)) である。

【0008】制御投薬されたエアロゾルの形でこれらの物質の多くが急性喘息発作の治療に成功を収めているが、この病気の継続的な治療は、例えば、経口的に投与されたピーターアドレネルジックスは、まだ不満足なものである。

【0009】これらの物質は、特に血中レベルが医療的に必要とされるレベルよりも高いときに脈搏の増加と血圧の増加を来す。前記指示範囲に正確であるためには、皮膚経由治療システムは特に有利なものである。何よりも、効果的な有力な医療上の長期間に亘る予防薬を携帯したいと言う喘息患者の要求が満足されよう。

【0010】不幸なことに、極僅かな医薬品が皮膚経由医療システムの利用に適当しているのみである。これは多数の理由による。化学的および構造上の不十分な適合性、毎日の高すぎる治療投与量、化学的な不安定性などがその理由の一部である。従って、これらの、およびその他の理由のために、現在までTTSは市販されていない。

【0011】テルブタリンの皮膚経由投与はDE-OSS 3732642から、サルブタモールのそれはEP-A 306926から、クレンブテロールのそれはEP-A 227836から公知である。これらの活性物質はピーターアドレネルジックスであるがこれは活性物質チュロブテロールと共に若干の化学的構造部分を有する。しかし、これらは薬物動力学、医薬成分、および必要な日日の医薬投与量、に関して相当に相違している。

【0012】例えば、クレンブテロール (生物学的半減期約3.5時間) の固有の作用期間は長すぎる。この理由のために、経口的に投与されたとしても蓄積の度が非常に高く、そのため皮膚経由投与には適当ないと考えられている。

【0013】日本特許公告 (Japanese publication) No. 63-10716は、活性物質としてクレンブテロール、サルブタモール、プロカテロール、およびチュロブテロールのようなピータースチミュラント (beta-stimulant) から成る

局部治療を記載している。これに関して、チュロブテロールは何よりも粘着的な感圧接着ラベルを成すためにアクリレート/メタアクリレートコポリマの中に溶解され、混合物は木綿布に塗布されて乾燥されてフィルムを形成している。

【0014】チュロブテロールの皮膚経由調剤はEP-A 0374980から公知であるが、この場合活性物質はパッキング層に施されたポリイソブチレンマトリックスの中に含まれている。活性物質のキャリアとしてのポリイソブチレンの使用は、放出割合に、およびチュロブテロールの安定性にその他の公知の添加物を加えることなしに好ましい影響を有すると称されている。

【0015】

【発明の開示】技術のこの状態からして、本発明の目的は喘息治療用に適する皮膚経由医療システムであって活性物質としてチュロブテロールを有するものを提供する事であり、これが簡単な製造と取扱いが可能で、そのために活性物質のロスを回避し、最良の放出割合とトレランスで活性物質の安全なドーセージを可能とするものである。

【0016】本発明によれば、この目的は活性物質としてチュロブテロール (2-(テルトブチルアミノ)-1-(2'-クロロフェニル)-エタノール) またはその塩類の一つを少なくとも一種のポリスチレン-1、3-ジエン-ポリスチレンブロックコポリマを含有するマトリックスの中にある皮膚経由医療システムによって達成される。

【0017】期待されていなかったことだが、また現在まで知られていなかったことだが、ピーターアドレネルジック活性物質チュレブテロールはTTSでの使用に関して殆ど決定的とも言える特性の組み合わせを有する。何よりも、これらの特性は、水に対する溶解度が尚存在するまま有機溶媒に容易に溶解すると言う事と、摄氏160度以上のような温度においてさえカロリメータによっても検知不能なほどの注目すべき化学的安定性と、物質の高い有効性 (一日当たり約3乃至5mg) と言う事の好ましい組み合わせである。

【0018】本発明による皮膚経由治療システムは好ましくは活性物質を事実上透過しないパッキング層と、活性物質を有し少なくとも一種のスチレン-1、3-ジエン-スチレンブロックコポリマを有するマトリックス層とを有する。一層又は多層の活性物質含有層に加えて、このシステムは事実上活性物質を含有しない1乃至複数個の層が皮膚側にあってもよい。更に、システムの各層は相違する厚さでもよく、特に補助剤の成分に関してはその医薬組成が相違してもよい。活性物質はマトリックス層の中に一様に分布しているのがよく、好ましくは溶解によってこれを行う。これはまた固体として微細に分散された懸濁液としてマトリックスの中にあってもよく、この場合活性物質の粒度は1乃至100ミクロンで

あることが好ましい。

【0019】少なくとも1種のステレン-1、3-ジエンースチレンブロックコポリマを有するマトリックスを有するTTSに適當する補助薬は当業者の周知の所であるが、例えば、ポリマ、粘着化用樹脂、酸化防止剤、ソフナ、フィラー、ソリューピライザ、「メルト-オン-オーギジアリ」(melt-on-auxiliar)、エマルジファイア、およびその他の物質である。

【0020】構造的機械的安定性(接着性)に寄与する重要なポリマは、ステレン-1、3-ジエンースチレンブロックコポリマ、特にステレン-ブタジエン-ステレン-およびステレン-イソブレン-ステレンブロックコポリマである。

【0021】機械的性質、接着性および粘着性を調整するために、前述のブロックコポリマにアクリルおよびメタクリル酸のエステルとアミドのコポリマ、脂肪酸のポリビニルエステル、ポリビニルエチル-またはイソブチルエーテル、1、2プロパンジオール-アジピン酸エステル、天然または合成ゴム、ポリオレフィン、イソブチレン-イソブレンコポリマ、ポリエチレン、エチルセルローズまたはセルローズアセテートフタレートのようなセルローズ誘導体を混合すると有利である。

【0022】適當な粘着化樹脂は、例えば、ベンゾイン樹脂、ダンマール樹脂、コパール、モンタニック(montanic)酸エステル、サンダラック樹脂、シェラック、脂肪族炭化水素樹脂、それぞれ(水素化)コロフォニー-又は(水素化)アピエチルアルコールのエステル、ベータピニン(beta pinene)の誘導体、ポリオレフィン樹脂、クマロン-インデン-樹脂、である。

【0023】酸化防止剤は一般的に空気中の酸素の影響に対する保護剤として作用する。その若干の例は、ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、デルタトコフェロール、ガンマ-トコフェロール(アセテート)、オクチルガレート、L-アスコルビン酸、アスコルビックパルミテートである。

【0024】2酸化チタン、チョーク、ペントナイト、磷酸カルシウム、カオリン、ラクトーゼ、コロイダルシリカ、タルカム、炭酸マグネシウム、のようなフィラーが、キサンテン、ベクチン、澱粉およびその誘導体、セルローズおよびその誘導体、カラゲーン、デキストリン、トラガカント、ポリビニルビロリドン、ガラチン、アラビアガム、カラブ粉末およびその他の物質並びにおよびこれらの物質の混合物のような水膨潤性物質と共に含有される。

【0025】溶解化剤およびプラスチサイザの例は脂肪酸、トリグリセライド、パラフィン、エチルオリエート(ethylol eate)およびその他の直線状单または多価アルコール、オクタノール、およびその他の中位チエインアルコールの脂肪酸エステル、フタル酸エ

ステル、鉱物油、グリセロール、プロピレングリコール、食用脂肪酸のモノまたはジグリセライド、ナトリウムラウリルサルフェート、ポリオキシエチルアルキルエーテル、ポリオキシエチレン、レシチン、またはポリオキシエチレン-ソルビタン-エステル、である。

【0026】本発明による皮膚経由医療システムは、同様に本発明によってカバーされる方法によって製造される。この場合、接着剤、活性物質、およびその他の添加物は適當な溶媒と一緒に溶解されてパッキング層の上に、例えば被覆工程によって施される。溶媒は次に乾燥によってパッキング層から除去し、パッキング層はセミリジッドな接着性の物質状態に変換される。また、前記溶媒含有液をリリースライナ(release liner)(非接着被覆)の上に広げ、これを適当に乾燥し、次にこれをラミネーション被覆によって最終パッキング層に移す事もできる。

【0027】この場合、若干枚の活性物質含有層または活性物質を含有しない層を相互に重ね合わせて、例えば、TTSの中に活性物質濃度の非常に高い部分を作ると有利である。しかし一般に、10乃至35cm²の表面に8乃至30mgの薬量が完全に十分である。

【0028】更に、チュロプロテロールは非常に安定なのでその他多数の特殊な、フォイルまたは不織布にインプリントまたはスプレイすることも、その他の投薬方法もTTSの製造に適當している。

【0029】しかし、いわゆるホットメルト被覆工程はここで特に記載すべきである。この方法においては、チュロプロテロールと添加物とは溶媒を使用しないで相互に溶融され、この一様な混合物は、必要に応じて混練によってこの状態にするが、これは加熱中のパッキング層または非接着性フォイルに施される。プラスチックス加工で周知のスロット型排出エクストルーダを有する加熱エクストルーダがこの目的に適當している。この方法は溶媒が節約されるのと溶媒含有フィルムを乾燥するときに常に生じる高いエネルギーコストが回避されるので有利である。

【0030】本発明の目的を達成するのに2種の可能な道が存在する、完全に溶解された活性物質をマトリックス中に持ち込むか、または物質の一部をベーシックマスの中に微細に分割された懸濁液の形で分配するかである。

【0031】

【実施例】本発明は以下の例示によって示すがこれはしかし、本発明の限定を成すものではない。

【0032】例1

157.3gのポリイソブチレン、平均分子量約1,270,000(例、商標名、Oppanol B 100)

ベンゼン溶液(21.3%g/g)

50 33.7gのポリイソブチレン 平均分子量約40,

7

000 (例. 商標名, Oppanol B 10)
 16. 5 g のポリイソブチレン 平均分子量約 800
 (例. 商標名, Oppanol B 3)
 16. 5 g の熱可塑性炭化水素樹脂 (例. 商標名, Ez corez 5300)
 を攪拌の下で
 110. 7 g のn-ヘキサン
 で溶解した。
 【0033】円筒型のガラス容器中で
 0. 96 g のチュロプロテロールベース

条件

室温、 10分
 追加 60度C, 20分
 追加 80度C, 10分
 追加 80度C, 20分
 追加 80度C, 30分

即ち、溶媒をほとんど完全に除去するのに必要な乾燥条件では活性物質の相当量の蒸発を不可避的にもたらす。これは投与の精度、産業安全性、および環境保護に関して非常に好ましくない。

【0036】例. 2

0. 450 g のチュロプロテロールベース
 4. 47 g の固体樹脂、ジオレフィンとオレフィンとのコポリマ (例. 商標名, Escarez 4401)
 15. 53 g のポリスチレン-ポリイソブレン-ポリスチレンブロックコポリマ (例. 商標名, Cariflex TR 1107)
 -19. 2%ベンゼン溶液-
 を活性物質と樹脂とが完全に溶けるまで攪拌した。溶液を層厚300ミクロンでシリコーン化ポリエステルフォイル (100ミクロン) に広げた。室温における10分間の換気のうち50度C 20分の最終乾燥を行なった。

【0037】重量分析は夫々 0. 87 mg / 2. 54 cm² および 5. 5 mg / 16 cm² の活性物質含有量に対応する塗布乾燥接着剤質量の 60 g / m² の結果を得た。パッキング層 (15ミクロン厚の透明ポリエステルフォイル) を積層装置によって施した。

【0038】所望の寸法の皮膚経由医療システムがこの積層体からもポンチ抜きすることができた。シリコーン化ポリエステルフォイルの除去後、このTTSは少なくとも24時間は十分な人体皮膚上への接着性を示した。

【0039】例. 2 a

4. 51 g の固体樹脂、ジオレフィンとオレフィンのコポリマ (例. 商標名, Escarez 4401)
 2. 99 g のスチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマ (例. 商標名, Cariflex TR 1107)
 を円筒型 (内径 36 mm) の金属容器内で混合して 140 度C に 1 時間維持した。内容物は円筒型のスクリューミキサ (外径 33 mm) で 1 分当たり 100 回転で攪拌

*10

*の 60. 0 g をこの溶液中に添加した。完全に溶解するまで、溶液はマグネットスターラで攪拌した。
 【0034】溶液をシリコーン化ポリエステルフォイル (厚さ 100ミクロン) の上に層の厚さ 300ミクロンで広げた。乾燥は 5 工程で行った。各工程から取ったパンチ片のチュロプロテロール含有量は高圧液体クロマトグラフィー (シリカゲル、210 nm での紫外線検出) によって定量した。

【0035】

含有量 (mg / cm ²)
0. 34
0. 29
0. 17
0. 06
0. 01

し、そこで内容物を 30 分以内に 90 度C に冷却した。
 (内容物は Haake 粘度計 VT-02 で測定して 140 度C で約 2, 000 dPas であった。) 250 回転/分での高速回転を 1 時間行なった後、

0. 44 g のチュロプロテロールベースを加えた。次に内容物を 20 分間 110 度C で 250 回転/分で攪拌した。透明なスレッダブルなポリマ内容物 (120 度C で粘度約 900 dPas) が出来た。この内容物 5 g を 2 枚のシリコーン化ポリエステルフォイルの間に挟み、110 度C に余熱した (しかし内容物は 80 乃至 90 度C でもなお取扱可能であった)。このサンドイッチを 100 度C に余熱された鋼板とダイアゴナルグラウンド面 (diagonal ground surface) を有するスチールエッジ (steel edge) との間で 400 ミクロンの幅の間隙で延ばす事によって一様な積層物に形成した。グラビメタ分析 (gravimetric analysis) の結果純接着剤質量の面積当たり重量として 242 g / m² を得たが、これは活性物質含有量の 3. 4 mg / cm² および 21. 4 mg / 16 cm² に夫々相当する。一方のシリコーン化ポリエステルフォイルを除去して最終パッキング層 (厚さ 15 ミクロンの透明ポリエステルフォイル) を積層被覆で施す。

【0040】活性物質の蒸発損失は上述の工程においては最初から除外されている、と言うのは接着物質の薄層は露出されないからである。これと層の厚さの大きいことを除外しても、この形式のものの特性は、特に接着性および粘着性に関して例. 2 のそれに対応する。

【0041】例. 3 活性物質放出

16 cm² の寸法の小片を皮膚経由医療システムからパンチアウトした。放出された活性物質を以下の方法で定量した (例 1: 先行技術; 例 2, 2 a: 本発明によるも; 例 6: 活性物質サルブタモール、従来技術)。

【0042】きつくシールした円筒型のガラス容器に皮

膺経由医療システムを100m¹の生理的食塩水に漬けて若干の攪拌をしながら37度Cに保温した（振動水槽）。2、4及び8時間後、溶媒を交換した。これらの期間後の、及び24時間後に得られた水溶液はそのチュロプローラルまたはサルブタモール含有量について試験*

以下による

放出量、mg/16cm²

TTS	2時間後	4時間後	8時間後	24時間後
例1	2.08	2.96	4.01	4.97
例2	2.12	3.11	4.17	4.79
例2a	2.19	3.11	4.51	8.04
例6				

(サルブタモール) 0.59

0.64 0.69 0.74

例. 4 試験管中動物の皮膚を介しての活性物質の浸透例. 3 によって製造されたTTSから2.54cm²の寸法の円形の試料を打ち抜いた。試験管内で無毛のマウス皮膚を介しての活性物質透過が以下の方法で定量された。

【0044】TTSはマウス皮膚の一片の外側の中央部分に置き、浸透セルに取り付けたが、その基本的な構造はコンドウ他、J. Pharmacobiol. - Dy 20 n. 10, 662乃至668(1987)に記載の所である。使用するガラス装置は約20m¹の生理的食塩水※

以下による

浸透量 mg/2.54cm²

TTS	8時間後	24時間後
例1	0.55	0.73
例2	0.45	0.741
例2a	0.52	1.13
例6		

(サルブタモール)

0.04 0.11

例. 5

3.98gの固形樹脂、ジオレフィンとオレフィンとのコポリマ(例、商標名、Escarez 44-1)

3.25gのスチレン-イソブレン-スチレンプロックコポリマ(例、商標名、Cariflex TR 1107)

0.83gのポリイソブチレン 平均分子量約800(例、商標名、Oppanol B 3)

を一時間100回転/分で160度Cの温度で例2aに対応する装置内で攪拌し次に約90度Cに冷却した。

【0046】0.21gのチュロプローラルベースを添加した。混合物は更に20分間120度Cで250回転毎分で攪拌した。透明なスプレッド可能なポリマ体が出来た。

【0047】例. 2と同様にパッキング層としての厚さ15ミクロンのポリエステルフォイルと共にこの混合物は接着性プラスチックに仕上げた。この膏薬は光学的に完全でクリアな透明な外観を有し、皮膚上に良好な接着性を示した。

【0048】例. 6

4.50gの固形樹脂、ジオレフィンとオレフィンとの

*した。これは同一要領同一溶媒で作った活性物質標準品と比較して試験溶液の分光光度計測定によって波長210ナノメータで行なった。生理的食塩水をゼロ範囲バランスに使用した。検出量として以下の値が得られた。

【0043】

TTS	2時間後	4時間後	8時間後	24時間後
例1	2.08	2.96	4.01	4.97
例2	2.12	3.11	4.17	4.79
例2a	2.19	3.11	4.51	8.04
例6				

(サルブタモール) 0.59

0.64 0.69 0.74

※を含有している。温度調節装置を使用して37度Cに維持した。8時間後に溶媒を交換した。結果として得た水溶液と24時間後に得たそれとはその夫々のチュロプローラルとサルブタモール含量に関して高圧液体クロマトグラフィーによって検査した。これには波長215nmでの紫外検出器を備える反転-相シリカゲルカラムを使用した。定量は対応して作られた活性物質標準についてのピーク領域の評価の比較によって行なった。以下の値が得られた。

【0045】

浸透量 mg/2.54cm²

TTS	8時間後	24時間後
例1	0.55	0.73
例2	0.45	0.741
例2a	0.52	1.13
例6		

(サルブタモール)

0.04 0.11

30 コポリマ(例、商標名、Escarez 4401)

15. 50gのスチレン-イソブレン-スチレンプロックコポリマ(例、商標名、Cariflex TR 1107)

19. 2%ベンゼン溶液

を円筒型ガラス容器(内径4cm)内で樹脂が完全に溶解するまで攪拌した。

【0049】0.45gのサルブタモールベースを添加してマグネティックスターラで攪拌を続けた。

【0050】(混合物は満足すべき結果とならなかつた。と言うのは、予想の通り活性物質は殆ど溶解しなかつたので。)明らかになお凝塊の状態の活性物質粒子は振動ミルで分散させ、乾燥の上例. 2に記載のものと同一条件で層状にした。結果は乾燥接着物の面積当たり重量は6.2g/m²で従って活性物質含量は夫々0.89mg/2.54cm²および5.63mg/16cm²であった。

【0051】パッチの接着性物質は乾燥後でも分散した活性物質粒子のために濁ったままであった。例. 2および2aによるものと比較してこの製品は接着性が劣っていた。

【0052】各例の評価

皮膚への良好な自己接着性を有するクリアな膏薬を形成するために、本発明によるシステム（例. 2、2aおよび5）はスチレンー1、3-ジエン-スチレンブロックコポリマを単一ポリマとして（例. 2および2a）およびその他のポリマ、例えばポリイソブチレンの添加の下で（例. 5）、の両者を使用して製造することができる。

【0053】例. 3（試験管内放出）および例. 4（分離動物皮膚を介しての浸透）によって証明されたように、本発明による例. 2は先行技術（例. 1）に比較して同等の活性物質放出を有しているし、本発明による例. 2aは約60%の放出割合の増加を示している。しかし、もし、チュロブテロールを使用する代わりに、形

成物（残りに関しては例. 2と同様）はサルブタモールで製造するとすると（例. 6）、活性物質はチュロブテロールよりも効果が少なく、活性物質放出は医療的には意味のない低いレベルに止まる。

【0054】本発明の特別な技術的長所は、例. 2aおよび例. 5に示す溶媒なしの製造方法の適合性である。即ち、活性物質チュロブテロールは皮膚経由医療システム中に特別に効果的な要領で使用し得、これによって活性物質と溶媒による周囲および環境の汚染を事実上回避可能である。

【0055】詳細な説明と例示とは例示的なもので本発明を限定するものではなく、本発明の精神と範囲の中でその他の実施例が当業者に暗示されるであろう事は理解されるところである。